ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1970 N° 27

Contribution à l'étude du traitement de l'Angiostrongylose canine par le Tétramisole

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Diplôme d'Etat

présentée et soutenue publiquement en mars 1970

DEVANT LA

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

PAR

PLISSON (Jean-Claude)

Né le 27 décembre 1944 à Saint-Pierre-les-Bois (Cher)

Jury :

Président : M. ROUX, Professeur à la Fac. de Médecine de Toulouse

Assesseurs : M. BRIZARD, Professeur à l'École Nat. Vétérinaire de Toulouse
M. LESCURE, Professeur à l'École Nat. Vétérinaire de Toulouse

IMPRIMERIE TOULOUSAINE Vve LION
16, RUE LAKANAL, 16
TOULOUSE

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546518_0036

Contribution à l'étude du traitement de l'Angiostrongylose canine par le Tétramisole

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1970 N° 27

Contribution à l'étude du traitement de l'Angiostrongylose canine par le Tétramisole

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Diplôme d'Etat

présentée et soutenue publiquement en mars 1970

DEVANT LA

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

PAR

PLISSON (Jean-Claude)

Né le 27 décembre 1944 à Saint-Pierre-les-Bois (Cher)

Jury :

Président : M. ROUX, Professeur à la Fac. de Médecine de Toulouse

Assesseurs : M. BRIZARD, Professeur à l'École Nat. Vétérinaire de Toulouse
M. LESCURE, Professeur à l'École Nat. Vétérinaire de Toulouse

IMPRIMERIE TOULOUSAINE V^ve LION
16, RUE LAKANAL, 16
TOULOUSE

1970

ÉCOLE NATIONALE VÉTERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur . . . . . MM. FLORIO.
Directeurs honoraires . . . . . PONS.
DARRASPEN.

PERSONNEL ENSEIGNANT

Chaire de Pharmacie-Toxicologie.
— Professeur titulaire . . . . . GODFRAIN.
— Maître-Assistant . . . . . Mme BURGAT-SACAZE.
Pharmacie - Toxicologie.

Chaire de Physique-Chimie biologiques et médicales.
— Professeur titulaire . . . . . MM. RICO.
— Maître-Assistant . . . . . LORGUE.
Physique - Chimie biologiques et médicales.

Chaire d'Anatomie des Animaux domestiques.
— Professeur titulaire . . . . . PAVAUX.
Anatomie descriptive - appliquée. Extérieur.

Chaire de Physiologie - Thérapeutique.
— Professeur titulaire. . . . . RUCKEBUSCH.
— Maître-Assistant . . . . . FARGEAS.
Physiologie - Thérapeutique - Pharmacodynamie.

Chaire d'Histologie - Anatomie pathologique.
— Professeur titulaire. . . . . VAN HAVERBEKE.
— Maître de Conférences non Chef de Service. . . . . CABANIÉ.
Histologie - Embryologie - Anatomie pathologique.

Chaire d'Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'origine animale.
— Professeur titulaire . . . . . LABIE.
— Maître-Assistant . . . . . EECKHOUTTE.
Inspection des viandes - Inspection du lait.

Chaire de Parasitologie.
— Professeur titulaire . . . . . BRIZARD.
— Maître-Assistant . . . . . DORCHIES.
Zoologie appliquée. Parasitol. externe. Parasitol. interne. Clinique.

Chaire de Pathologie médicale des Equidés et Carnivores.
— Professeur titulaire . . . . . FLORIO.
— Maître de Conférences non Chef de Service, Professeur sans chaire LESCURE.
— Maître-Assistant . . . . . GUELFI.
Pathologie méd. des Equidés et Carnivores. Législation vétér. Clinique.

Chaire de Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour.
— Professeur titulaire . . . . . TOURNUT.
— Maître de Conférences non Chef de Service. . . . . ESPINASSE.
Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour. Clinique interne. Clinique externe.

Chaire de Pathologie chirurgicale.
— Professeur titulaire . . . . . N...
— Maître-Assistant . . . . . CAZIEUX.
Technique chirurgicale. Pathologie chirurgicale clinique.

Chaire de Pathologie de la Reproduction.
— Professeur titulaire . . . . . BERTHELON.
— Maître de Conférences non Chef de Service, Professeur sans chaire ROYAL.
Obstétrique. Pathologie de la Reproduction. Clinique interne, externe.

Chaire de Pathologie des Maladies contagieuses.
— Professeur titulaire . . . . . SAURAT.
— Maître-Assistant . . . . . CHANTAL.
Maladies contagieuses. Zoonoses. Législation sanitaire.

Chaire de Pathologie générale.
— Professeur titulaire . . . . . LAUTIÉ.
Pathologie générale. Microbiologie. Immunologie.

Chaire de Zootechnie et d'Economie rurale.
— Professeur titulaire . . . . . QUEINNEC.
— Maître-Assistant . . . . . DARRÉ.
Ethnologie. Hygiène. Zootechnie. Economie rurale.

Chaire d'Alimentation.
— Professeur titulaire . . . . . FALIU.
— Maître-Assistant . . . . . GRIESS.
Botanique appliquée. Agronomie. Alimentation.

COURS COMPLEMENTAIRES - CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Antibiothérapie des Maladies infectieuses . . . . . MM. MONNIER.
Aspect médical des Zoonoses . . . . . ARMENGAUD.
Energétique et Métabolismes . . . . . LABOUCHE.
Initiation à l'informatique biomédicale. . . . . FERNET.
Agronomie . . . . . BRISEBOIS.
Les Marchés internationaux de l'Elevage . . . . . BLANC.
Organisation de l'Elevage bovin . . . . . SABLAYROLLES.
Responsabilité civ. et pén. du Vétérinaire-Inspecteur des denrées aliment. LINON.
Rôle économique des Collectivités locales . . . . . EECKHOUTTE.
Rentabilité de l'élevage. . . . . ROUCH.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats.
(Délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924.)

UNIV. LEIDEN BIBL.

A MES PARENTS

Bien faible témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A MES GRANDS-PARENTS

A MA FEMME

Pour l'amour et le soutien qu'elle m'apporte à chaque instant.

A MA FILLE HÉLÈNE

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR **ROUX**

de la Faculté de Médecine de Toulouse

Pour l'honneur qu'il nous fait d'accepter la présidence de notre Jury de thèse.

Hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

Monsieur le Professeur A. BRIZARD

de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
Chevalier de la Légion d'honneur

Pour sa bienveillance à notre égard.

Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur F. LESCURE

de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre Jury de thèse.

Témoignage de notre respect et de notre gratitude.

A TOUS NOS MAITRES
DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE
DE TOULOUSE

Hommage respectueux.

INTRODUCTION

La strongylose cardio-pulmonaire du chien, ou angiostrongylose, est une maladie particulièrement grave, spéciale au chien. Cantonnée presque exclusivement au Sud-Ouest de la France, elle est due à la présence, dans l'appareil cardio-pulmonaire, d'un nématode spécifique : *Angiostrongylus vasorum.*

Ce parasite, dont J. Guilhon a découvert que les hôtes intermédiaires en France étaient représentés par des Limacidés du genre Arion L notamment, détermine chez le chien un syndrome d'insuffisance cardiaque à évolution habituellement lente, assortie de troubles très divers que J. Cuille et E. Darraspen ont les premiers parfaitement bien décrits.

La maladie est d'autant plus grave que son agent entraîne à la longue des lésions absolument irréversibles. Jusqu'à ce jour, aucun médicament ne s'était montré actif contre lui. Seuls, quelques produits capables de détruire les larves ou d'enrayer momentanément la ponte des femelles étaient parfois utilisés pour pallier certaines manifestations cliniques, notamment les crises dyspnéiques dues aux migrations larvaires.

Actuellement, un médicament, le Tétramisole, se montre actif à la fois contre les larves et les adultes (A. Brizard et Ph. Dorchies : *Revue de Médecine*

vétérinaire, 1968, 1090-1100), et c'est sur la proposition de M. le Professeur Brizard que nous avons consacré ce travail à une étude du traitement spécifique de l'angiostrongylose du chien.

Dans une première partie, nous dirons rapidement ce qu'est la maladie.

Dans la deuxième, nous exposerons l'essentiel des connaissances sur le Tétramisole pour, dans la troisième enfin, faire état des observations acquises dans le Service de parasitologie permettant de conclure à l'efficacité du médicament.

ÉTIOLOGIE

Le strongle des vaisseaux du chien, ou *Angiostrongylus vasorum*, découvert par Serres (1854), étudié pour la première fois par Baillet (1866), est un nématode de la famille des Métastrongylidés, qui possède un corps mince et allongé. Il mesure de 1,5 à 2 cm de long. Sa couleur est rosée à l'état frais. La femelle est reconnaissable par son aspect hélicoïdal correspondant à l'enroulement des tubes génitaux autour du tube digestif foncé. L'extrémité caudale du mâle est enroulée du côté ventral.

La femelle est ovipare; les œufs sont ovoïdes, non segmentés à la ponte, à paroi mince; ils mesurent 75 × 45 μ environ. L'adulte vit dans le ventricule droit et dans l'artère pulmonaire, surtout dans les ramifications de cette dernière.

Après la ponte, les œufs sont entraînés dans les capillaires pulmonaires; là, ils éclosent, donnant une larve du premier âge, larve qui se retrouvera dans les alvéoles pulmonaires après migration au travers de la paroi capillaire et du parenchyme pulmonaire. Ces larves seront retrouvées dans le mucus bronchique et les fèces après déglutition. Elles sont caractéristiques; mesurant 330 μ de longueur environ, elles possèdent un bouton céphalique et un appendice caudal ondulé.

La preuve de l'existence d'au moins un hôte intermédiaire obligatoire pour *A. vasorum* a été apportée pour la première fois par J. Guilhon (*Bulletin de l'Académie des Sciences*, 1960). Cet hôte intermédiaire serait un Limacidé du genre Arion L, fréquemment rencontré dans le Sud-Ouest (deux espèces du genre Arion L assureraient, dans les conditions naturelles, le cycle évolutif d'*A. vasorum*).

L'infestation se fait par voie buccale, le plus souvent pendant le jeune âge, les jeunes étant plus friands de limaces que les adultes. Les conditions favorisantes sont réalisées par l'humidité, l'élevage en liberté, les parcours herbeux. La sensibilité est fonction de l'âge (le jeune est plus sensible), mais surtout fonction du mode de vie et du service imposé aux animaux; c'est ainsi qu'un chien de chasse fera une maladie plus sévère qu'un individu sédentaire.

SYMPTOMATOLOGIE

Après l'ingestion massive de limaces infestées, J. Guilhon a observé qu'il fallait au moins attendre un mois et demi avant d'observer les premiers symptômes.

On distingue, suivant la durée d'évolution, une forme chronique ou aiguë de la maladie.

1° Forme chronique

La forme chronique est la plus fréquente; on l'observe chez les animaux de tous âges. On distingue trois périodes :

• Une période de début qui évolue à bas bruit, sans grande modification de l'état général — tout au plus, pendant un effort violent, peut-on observer des vertiges et des crises épileptiformes; des manifestations circulatoires : de l'épistaxis, de l'hémoptysie lors d'accès dyspnéiques qui régressent au repos; des manifestations cardio-respiratoires : de la tachycardie, à l'auscultation les bruits du cœur sont renforcés, possibilité d'un souffle tricuspidien.

Le catarrhe bronchique et la congestion pulmonaire entraînent une respiration dyspnéique avec une toux forte et expectorante.

• La période d'état est celle où les symptômes précédents persistent même pendant le repos. C'est la période où est souvent effectué le diagnostic. On peut noter un amaigrissement de l'animal et de l'adynamie, une toux de bronchite, ainsi qu'une dilatation cardiaque reconnue par l'augmentation de l'aire de matité précordiale.

• La période terminale voit tous les symptômes s'aggraver. L'état général est très mauvais, on peut parler de cachexie. La respiration est pénible, entrecoupée de crises asphyxiques, la toux est inaudible. Le cœur, totalement dilaté, n'assure plus la circulation veineuse; la congestion passive du foie et du rein s'instaure et entraîne la présence de transsudats dans toutes les grandes cavités.

La mort de l'animal survient alors par syncope brutale ou par épuisement.

2° Forme aiguë

Plus rare, n'a été observée que chez les sujets jeunes.

Elle se traduit le plus souvent par une poussée de broncho-pneumonie; sous cette forme, c'est une maladie fébrile, la température pouvant atteindre 41 °C.

Selon l'état général de l'animal, l'évolution sera favorable ou défavorable; dans le premier cas, la maladie devient chronique; dans le second, la mort de l'animal survient au bout d'une semaine.

LÉSIONS ET PATHOGÉNIE

Du point de vue lésionnel, deux types de lésions : les lésions de l'appareil respiratoire et les lésions de l'appareil circulatoire.

Dans un premier temps, par action directe des œufs et des embryons, on observe de l'endartérite, puis, dues aux embryons seuls, de la bronchite et de la bronchopneumonie.

Dans un deuxième temps s'instaurent la congestion passive, l'atélectasie et l'emphysème pulmonaire, enfin la sclérose pulmonaire et la dilatation cardiaque.

Le poumon apparaît vineux, tacheté de zones plus claires; il est, par place, de consistance ferme. On y distingue, en surface et à la section, des granulations qui contiennent des œufs ou des larves du premier âge, embolisées dans les capillaires.

Le cœur, hypertrophié au début de la maladie, apparaît dilaté et sa paroi atrophiée à la fin de la maladie; nous avons alors l'image du cœur en besace. A la surface du myocarde, il est possible de distinguer des zones décolorées qui correspondent à autant de foyers de myocardite; l'endocardite valvulaire n'est pas constante.

DIAGNOSTIC

1° Diagnostic épidémiologique

La strongylose cardio-pulmonaire du chien est une maladie régionale; on la décrit presque exclusivement dans le Sud-Ouest de la France, plus particulièrement dans la région toulousaine.

Sont plus souvent atteints les chiens de chasse ou de troupeaux et tous les animaux vivant dans un endroit où il y a des limaces (enclos, jardins).

2° Diagnostic clinique

Difficile à la première période, il est plus aisé à partir de la période d'état. En région d'enzootie, nous devrons penser à l'angiostrongylose chaque fois que des troubles cardiaques et respiratoires seront associés.

Dans le doute, la radiographie et l'électrocardiographie seront d'un certain secours; la première nous permettra de reconnaître l'hypertrophie ou la dilatation cardiaque; la seconde, de déceler les lésions de myocardite, qui sont les premières à apparaître.

Enfin, s'il s'agit de jeunes animaux, il faudra envisager que les symptômes de broncho-pneumonie peuvent être dus à *A. vasorum*.

3° Diagnostic au laboratoire

Le diagnostic est fondé sur la mise en évidence des embryons (larves du premier âge) dans le mucus bronchique et surtout dans les fèces.

Les examens coproscopiques sont aisés à pratiquer, la larve L1 étant caractéristique; toutefois, on admet classiquement que, de novembre à janvier environ, les femelles d'*A. vasorum* subissent une inhibition saisonnière de la ponte.

Les recherches coproscopiques ont été effectuées, selon une méthode quantitative, par simple dilution à l'eau, de la manière suivante : 3 grammes de fèces sont homogénéisées dans de l'eau de façon à obtenir 75 millilitres de mélange qui est filtré, puis 0,25 millilitre du filtrat homogénéisé sont mis entre lame et lamelle. L'examen systématique de la lame nous donne (*e*) embryons, soit par gramme de fécès (*e*) $\times$ 100 embryons.

L'enrichissement à l'iodomercurate de potassium a permis un contrôle qualititatif.

4° Diagnostic nécropsique

Le diagnostic sera assuré par la découverte de pleurésie, de sclérose pulmonaire, d'artérite; enfin un râclage des surfaces de section du poumon nous montrera les embryons. Les adultes peuvent être trouvés dans le cœur droit, l'artère pulmonaire et ses ramifications.

PRONOSTIC

Le pronostic de cette maladie est toujours grave car elle ne présente pas de phase de rémission et s'aggrave chaque jour un peu plus.

Cependant, la forme chronique laisse à l'animal un répit plus ou moins long, selon son mode de vie.

La mort survient, soit dans les premières phases de la maladie par syncope cardiaque lors d'une crise dyspnéique, ou bien plus tard, à la période de cardiopathie décompensée par œdème aigu du poumon.

La gravité du pronostic s'atténue toujours par la précocité du traitement.

TRAITEMENT

Jusqu'à ce jour, aucun médicament n'a permis de lutter efficacement de façon spécifique contre *A. vasorum*, tout au plus arrivait-on à faire disparaître momentanément des fécès les embryons, ce qui permettait de pallier les accès de dyspnée à la suite d'une ponte massive.

L'essence de térébenthine a été expérimentée par Lafosse à raison de 2 à 4 grammes par jour pendant huit jours par voie orale ; des résultats auraient été obtenus, semble-t-il, mais n'ont jamais été suivis. L'essence de térébenthine n'est pas d'un emploi facile.

L'aminoarsénophénol stabilisé en milieu organo-alcalin, préconisé dans le traitement de la filiarose en injection intramusculaire à la dose de 1 centimètre cube tous les deux jours, voit son action limitée aux seuls embryons.

L'acétylarsan, à la dose de 3 centimètres cubes tous les trois jours, par voie sous-cutanée, a été utilisé sans résultat appréciable.

L'hydrazide de l'acide cyanacétique, expérimenté par P. Groulade en 1959, à la dose de 15 milligrammes, par voie veineuse ou musculaire, associé à la phénothiazine, a permis d'observer quelques améliorations.

A. Brizard et Ph. Dorchies, expérimentant, en 1968, un anthelminthique de synthèse, le 16 535 RP (Tétramisole), par voie parentérale, montrent que ce produit est capable de détruire *A. vasorum* à tous les stades de son développement.

C'est à partir de leurs observations que nous avons commencé ce travail, dans lequel nous nous sommes efforcé de multiplier les essais et, en particulier, de vérifier si l'administration orale du médicament n'était pas susceptible de donner les mêmes résultats que l'introduction dans l'organisme par voie parentérale.

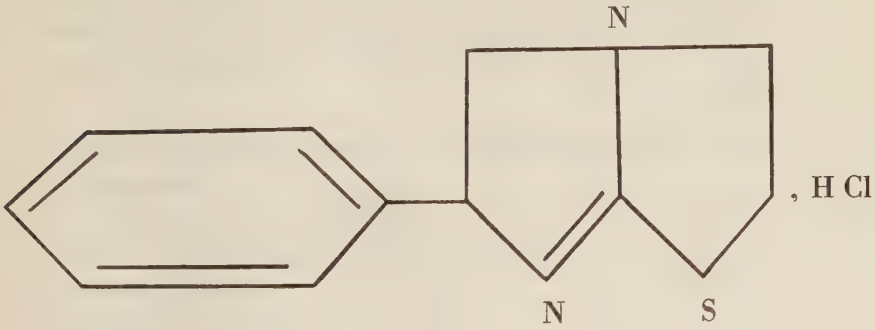
LE TÉTRAMISOLE

Les recherches des dernières années ont permis de mettre au point un nouveau dérivé de l'imidazole, d'absorption rapide, d'efficacité certaine sur les nématode, plus spécialement sur les Strongyloïdea. Il est dépourvu d'effets secondaires aux doses thérapeutiques.

Le Tétramisole, dénomination de base de cet anthelminthique, est aussi connu sous les appellations de R 8 299 Janssen, 16 535 RP et sous les noms déposés de Ripercol (Janssen), d'Anthelvet (Vetco), de Nilverm (ICI), enfin de Némicide (Specia).

1° Composition chimique

Le Tétramisole est le d l tétrahydro-2, 3, 5, 6 phényl-6 imidazo (2, 1 - b) thiazole, chlorhydrate.



Poids moléculaire : 240,75.

Teneur en base active : 84,8 pour cent.

C'est une poudre cristalline, blanche, inodore, facilement soluble dans l'eau.

2° Pharmacologie

Absorption

L'administration du Tétramisole peut se faire par voie parentérale ou orale. Après l'injection sous-cutanée de 15 milligrammes par kilogramme de poids à quatre brebis, J. K. Walley chiffre les concentrations sanguines du Tétramisole de la façon suivante :

Posologie	Moment du prélèvement	Concentration relevée
15 mg/kg	30 mn après l'injection	0,5 µg/ml
—	1 à 6 heures après l'injection	0,1 µg/ml
—	24 heures après l'injection	0,03 µg/ml

Donc, la concentration maximale sanguine obtenue trente minutes après le traitement décroît rapidement.

Après l'injection sous-cutanée de 5 milligrammes par kilogramme de poids de Tétramisole base à des brebis trachéotomisées, la concentration dans le mucus bronchique a été chiffrée comme suit (Janssen Pharmaceutique, Beerse) :

Posologie	Moment du prélèvement	Concentration relevée
5 mg/kg	1 heure	140 - 160 µg
—	2 heures	180 - 200 µg
—	3 —	20 - 80 µg
—	4 —	30 - 35 µg
—	8 —	40 - 45 µg
—	34 —	0

La concentration maximale du Tétramisole dans le mucus bronchique est obtenue vers la deuxième heure après l'injection.

Élimination

La résorption du Tétramisole est très rapide; l'excrétion a lieu surtout par voie urinaire.

Un mouton ayant reçu *per os* 40 milligrammes de Tétramisole par kilogramme de poids vif présente une concentration inférieure à 1 pour cent du médicament dans les fèces. Par contre, par voie urinaire, 25 pour cent environ du Tétramisole sont éliminés pendant une période de trente à quarante heures après l'administration.

Tolérance

Tolérance générale.

Au delà des doses thérapeutiques recommandées, on peut enregistrer des effets secondaires propres à l'action pharmacodynamique du produit; on distingue :

— des signes bénins : larmoiement, ptyalisme, hypermotilité intestinale, miction, inquiétude, agitation;
— des signes moyens : salivation et larmoiement accentués, excitation, dyspnée, inquiétude, exophtalmie, coliques;
— des signes alarmants : dyspnée asphyxique, contractions musculaires cloniques, chute à terre, spasmes.

Tolérance locale.

La voie intrapéritonéale est la voie d'élection chez les grands animaux; chez le chien, les risques de péritonite sont trop grands.

La voie intramusculaire et intraveineuse est bonne, mais révèle chez certains individus l'hypersensibilité au médicament.

La voie sous-cutanée est la mieux tolérée chez le chien; il n'a jamais été observé de nécrose locale.

La voie orale s'accompagne de régurgitations chez certains sujets.

Toxicité expérimentale chez le rat et la souris

Le tableau ci-dessous indique les valeurs de toxicité aiguë chez le rat et la souris recevant le produit par les voies veineuse, sous-cutanée et orale (THIENPONT et coll., *Nature*, 209, 5028, 1085, du 12 mars 1966).

Animal	Voie d'injection	DL 50 en mg/kg
Souris	intraveineuse	22
Rat	—	24
Souris	sous-cutanée	84
Rat	—	130
Souris	orale	210
Rat	—	480

Donc, toxicité décroissante selon le mode d'administration intraveineux, sous-cutané, oral.

Toxicité expérimentale chez le chien

A. BRIZARD et Ph. DORCHIES, expérimentant sur huit chiens, constatent que la posologie minimale de Tétramisole à partir de laquelle apparaissent les premiers symptômes d'intolérance est celle préconisée chez le mouton dans le traitement de la Dictyocaulose, soit,

pour la solution injectable à 7,5 pour cent (Némicide), 1 millilitre pour 10 kilogrammes de poids vif; pour la solution buvable à 3 pour cent (Anthelvet) : 0,5 millilitre par kilogramme de poids vif. Les essais sont réalisés sur des animaux de race, d'âge et d'état de santé très divers, indemnes de strongylose cardio-pulmonaire.

Les résultats obtenus seront confirmés lors de l'emploi du Tétramisole sur des animaux malades.

Des expériences renouvelées, pour notre propre compte, chez quatre autres chiens, nous ont donné des résultats semblables à ceux obtenus par A. Brizard et Ph. Dorchies.

Le tableau suivant résume les observations faites :

Nombre de chiens	Voie d'administration	Répétition des doses	Doses en mg/kl	OBSERVATIONS
6	SC	1	7,5	Aucune
1	SC	1	11,25	Mort Animal hors d'âge Brightique
1	SC	3 tous les deux jours	7,5	Aucune
			11,25	Aucune
			22,5	Tremblement Abattement pendant quelques heures
1	IV	2 tous les deux jours	7,5	Dyspnée. Tachycardie Ptyalisme pendant un quart d'heure
			11,25	Vomissement
1	IV	3 tous les deux jours	7,5	Contractions cloniques Ptyalisme. Dyspnée pendant un quart d'heure
			11,25	Vomissement
			22,5	Mort en dix minutes Néphrite
2	Orale	1	15	Vomissement. Inquiétude Tremblement pendant un quart d'heure

Posologie et administration

Il semble, d'après les essais précédents, que la dose de 7,5 milligrammes par kilogramme est très bien supportée par voie sous-cutanée et même par voie veineuse.

bien qu'elle s'accompagne dans ce dernier cas de troubles passagers.

L'administration orale du Tétramisole permet d'employer des doses deux fois plus élevées; mais il est parfois difficile d'empêcher le vomissement. La rapidité d'élimination du Tétramisole laisse toute possibilité quant à la répétition des injections à quelques jours d'intervalle. Après contrôle des émonctoires, on pourra sans danger augmenter les doses précédentes, voire les doubler.

EXPÉRIMENTATION DU TÉTRAMISOLE

1° Au laboratoire

Action sur les embryons

Dans une première expérience, A. Brizard et Ph. Dorchies montrent que l'addition d'une goutte de solution, contenant 7,5 pour cent de Tétramisole, à une goutte d'une suspension fécale, provoque la mort quasi instantanée de tous les embryons.

Dans une deuxième expérience, ils font agir sur les embryons une dose de Tétramisole correspondant à celle utilisée dans le traitement de la Dictyocaulose des petits ruminants, soit 7,5 milligrammes de Tétramisole par kilogramme. A cet effet sont mélangées, à quantité égale, la suspension fécale et une dilution à 1/10 000 de la solution à 7,5 pour cent de Tétramisole, soit une concentration de 7,5 µg de Tétramisole par millilitre. Le temps de survie des embryons est noté par rapport à une suspension fécale témoin venant du même sujet.

Des expériences de ce type, plusieurs fois renouvelées, donnent des résultats semblables à ceux consignés dans le tableau qui suit :

Nombre d'embryons au départ	Embryons morts	Embryons vivants	Temps en minutes
Suspension traitée : 350	350	0	30
Suspension témoin : 330	150	180	30

Action sur les vers adultes

Cette action a pu être réalisée au laboratoire après avoir maintenu en survie dans un liquide physiologique à 38 °C des formes adultes d'*A. vasorum* fraîchement recueillies sur un animal richement infesté.

Différentes dilutions de la solution à 7,5 pour cent furent testées. L'immersion des parasites dans ces solutions maintenues à 38 °C révéla que la mort était obtenue instantanément jusqu'à une dilution de 1/30 000 (soit 7,5 mg de base pour 3 kg) ; aux dilutions supérieures, une certaine mobilité était conservée pendant au moins douze heures.

2° En clinique

La partie la plus cruciale de l'expérimentation consistait donc à contrôler l'action anthelminthique chez l'animal vivant et à vérifier l'innocuité de la thérapeutique.

Il fallait craindre, en effet, l'embolisation de parasites tués et l'éventualité d'une réaction allergique brutale lors de la destruction massive du parasite dans le sang.

Les observations qui vont être présentées ont été recueillies pour une partie par M. le Professeur A. Brizard et M. Ph. Dorchies, maître assistant; pour l'autre, par moi-même, de mars 1967 à mai 1969.

Voies veineuses et sous-cutanées

Observation I.

Le 18 janvier 1968, M. A..., demeurant à Moustiers (Tarn), présente à l'école un épagneul breton de cinq

ans. L'animal vit claustré, en groupe, à la campagne. Il présente de l'anémie et une entérite diarrhéique. Un examen coproscopique de routine nous révèle une moyenne de 11 000 embryons d'*A. vasorum* par gramme de fèces, sans aucun symptôme d'angiostrongylose.

Le traitement est réalisé par deux injections à quinze jours d'intervalle; la première, par voie sous-cutanée, à raison de 7,5 milligrammes de Tétramisole par kilogramme; la seconde, par voie veineuse, à la même dose. Les réactions immédiates à la première injection sont nulles; à la deuxième injection, on observe une suffocation brutale accompagnée de dyspnée et de tremblements, qui apparaissent dans les minutes suivantes.

Quinze jours après la dernière injection, les embryons disparaissent des fèces. Le tableau ci-dessous rend compte des examens pratiqués pendant un mois.

Symboles :

|| : jour du traitement.

N : nombre d'embryons vivants par gramme de fèces.

J : jour des examens coproscopiques.

J	1	||	2	5	6	8	9	||
N / 100	110	||	50	45	10	50	45	||

J	15	16	20	21	30
N / 100	100	9	0	0	0

Observation II.

Le 11 mars 1968, M. C..., demeurant à Saint-Gaudens (Haute-Garonne), présente son chien de chasse, un braque allemand, âgé de cinq ans.

A l'inspection-palpation, on décèle une toux sèche, une ascite légère; à l'auscultation, un frottement pleurétique. La coproscopie révèle une moyenne de 5 900 embryons par gramme de fèces.

Le traitement comporte l'injection, à quinze jours d'intervalle, de 7,5 milligrammes par kilogramme de poids de Tétramisole par voie veineuse et de 15 milligrammes par kilogramme par voie hypodermique. Chaque injection fut précédée de l'administration d'environ 100 milligrammes de chlorhydrate d'heptaminol par voie musculaire.

Immédiatement après l'injection intraveineuse sont observées de l'inquiétude, de la tachycardie et de la polypnée; les troubles ne durent pas plus de cinq minutes. Trois ou quatre jours plus tard, on note une légère hyperthermie durant environ dix jours, de l'abattement et une toux plus fréquente. Au bout de trois semaines, une amélioration nette de l'état général se fait sentir.

L'émission d'embryons suit le rythme suivant :

J	1	2	3	4	5	9	12	13	14
N / 100	20	75	50	72	50	85	10	3	4

J	15	16	17	19	21	22	23	26	30
N / 100	5	40	45	7	8	2	0	0	0

Observation III.

Le 20 avril 1967, un chien courant, âgé de six mois, élevé à Toulouse, est amené à la consultation par M. F... Malgré son bon état général, un examen coproscopique de contrôle révèle la présence d'une moyenne de 8 700 embryons par gramme de fèces.

Trois injections de Tétramisole sont réalisées : deux sous-cutanées successivement de 7,5 milligrammes par kilogramme et de 15 milligrammes par kilogramme; enfin, une intraveineuse de 7,5 milligrammes par kilogramme. L'injection intraveineuse, précédée d'une injection de chlorhydrate d'heptaminol, est suivie de l'augmentation de la fréquence respiratoire et du rythme cardiaque, qui disparaît au bout de trois minutes.

Au cours des semaines suivantes, l'état de l'animal reste stationnaire.

L'élimination larvaire est figurée dans le tableau ci-dessous :

J	1	3	5	7	9	11	13	15	17
N / 100	40	35	12	4	3	4	8	18	5

J	19	21	23	25	28	29	30	31
N / 100	8	18	8	10	5	2	2	1

Voie sous-cutanée

Observation IV.

Le 11 janvier 1968, M. A..., demeurant à Moustiers (Tarn), présente à la consultation un chien épagneul breton de trois ans; élevé au contact de son frère infesté (observation I). A l'inspection, l'état général est moyen; on ne note aucun symptôme particulier, si ce n'est un léger essoufflement. Le tracé électrocardiographique traduit un défaut de repolarisation du myocarde (négativation de l'onde T). La recherche des embryons d'*A. vasorum* dans les matières fécales nous permet d'en dénombrer en moyenne 5 000 par gramme.

Après une seule injection sous-cutanée de 7,5 milligramme par kilogramme de poids de Tétramisole, le comportement de l'animal n'est pas altéré, si ce n'est la fréquence respiratoire augmentée dans les trois jours suivants. Très vite l'animal retrouve son habitus normal.

Un électrocardiogramme réalisé un mois après le précédent montre une onde T médiane. La coproscopie donne les résultats figurant au tableau ci-dessous :

J	1	5	6	8	9
N / 100	50	20	10	0	2

J	12	13	19	21	23
N / 100	4	0	0	0	0

Observation V.

Le 18 novembre 1967, un chien épagneul breton de quatre ans est présenté à la clinique par M. D..., demeurant à Agen. L'animal, en assez bon état, tousse depuis quelques semaines; sa toux est sèche, quinteuse, petite, avortée (il vient d'un chenil où tous les chiens toussent). Un examen parasitaire nous permet de déceler une moyenne de 700 embryons par gramme de fèces.

Deux injections sous-cutanées à dix jours d'intervalle, de 7,5 milligrammes par kilogramme de Tétramisole, précédées de l'injection d'un tonicardiaque du type chlorhydrate d'heptaminol, suffisent pour faire régresser les symptômes précédents après un mois d'observation.

Le contrôle parasitologique est réalisé pendant trois semaines :

J	1	4	5	6	7	8	9	10	12	13
N / 100	7	5	2	0	6	0	1	18	7	10

J	15	16	17	18	19	20	21	22	23
N / 100	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Observation VI.

Le 7 avril 1967, M. C..., demeurant à Toulouse, présente à la consultation un chien de chasse griffon de sept ans.

Cet animal, en assez bon état général, présente une dyspnée d'effort et les bruits du cœur sont assourdis à l'auscultation. L'électrocardiogramme ne révèle rien d'anormal. Une moyenne de 400 embryons par gramme sont mis en évidence dans les matières fécales.

Le traitement est institué par la voie sous-cutanée à raison de 7,5 milligrammes par kilogramme de poids vif de Tétramisole.

A partir du quatrième jour après le traitement, les contrôles coproscopiques effectués pendant un mois seront toujours négatifs :

J	1	2	5	6	7	8
N / 100	4	1	6	6	3	6

J	12	15	19	23	30	50
N / 100	0	0	0	0	0	0

Observation VII.

Le 15 mars 1967, un dalmatien de six ans, appartenant à M. G..., de Toulouse, est présenté en clinique de médecine (l'animal a accès à un jardin).

A l'inspection, l'animal paraît en bon état; toutefois il s'essouffle vite à l'effort et présente une adynamie notable. A l'auscultation, les bruits du cœur sont mal frappés. Un électrocardiogramme révèle un trouble de la repolarisation ventriculaire (négativation de l'onde T).

La coproscopie dénombre 70 000 embryons par gramme de fèces.

Le traitement est entrepris avec deux injections sous-cutanées de 7,5 milligrammes par kilogramme de poids de Tétramisole à huit jours d'intervalle. Aucune réaction locale ni générale à noter dans les heures suivantes; les jours suivants, l'animal tousse et se met en position d'orthopnée ; au bout de trois jours, ces symptômes régressent.

L'électrocardiogramme effectué trois mois après le premier traduit une amélioration de la repolarisation (onde T médiane).

La coproscopie de contrôle sera maintenue pendant trois mois et demi :

J	1	6	8	27	42	44	45	48
N / 100	700	50	10	15	2	18	5	45

J	54	61	68	76	81	89	103
N / 100	1	1	1	1	1	1	1

Observation VIII.

Le 23 novembre 1968, un chien de quatre ans, teckel, est amené à l'école par M. D..., de Toulouse. (Ce chien a accès quotidiennement à un jardin.)

A l'inspection, l'animal présente une dyspnée d'effort et de l'adynamie; à l'auscultation, les bruits du cœur

sont sourds, on reconnaît un léger souffle systolique tricuspidien.

L'électrocardiographie traduit une forte négativité de l'onde P (défaut de repolarisation auriculaire) et une légère négativité de l'onde T (défaut de repolarisation ventriculaire). Un examen parasitologique dénombre 5 000 embryons par gramme de fèces.

Une seule injection de Tétramisole à la posologie de 7,5 milligrammes par kilogramme, par voie hypodermique permet de faire disparaître les embryons des matières fécales de façon durable (pendant un an). Aucune réaction locale ni générale n'est à noter, si ce n'est, dans les jours qui suivent, de l'abattement et quelques crises pseudo épileptiques. Un mois après le traitement, l'animal est plus gai, plus vif et moins essoufflé.

L'électrocardiogramme tend vers la normale.

L'animal sera observé pendant un an.

J	1	4	6	11	16	27
N / 100	50	0	4	0	1	0

J	40	51	66	73	365
N / 100	0	0	0	0	0

Observation IX.

Le 3 décembre 1968, M. D..., résidant à Toulouse,

présente à la consultation de parasitologie son chien, un boxer de trois ans et demi.

Il s'agit d'un sujet eczémateux, insuffisant hépatique. L'assourdissement des bruits du cœur à l'auscultation incite à effectuer un contrôle parasitaire. La moyenne de cinquante contrôles effectués pendant un an est de 2 900 embryons par gramme de fèces.

Une injection sous-cutanée de Tétramisole à la dose classique de 7,5 milligrammes par kilogramme de poids est suffisante pour obtenir la destruction totale des vers.

Les analyses seront poursuivies pendant quatre mois :

J	1	9	21	34	36	38	41
N / 100	15	45	12	7	1	1	1

J	46	75	81	89	95	108	114
N / 100	0	0	0	0	0	0	0

Voies sous-cutanée et orale

Observation X.

Le 8 mars 1969, un chien de chasse de huit ans, épagneul breton, est amené à l'école par M. L..., de Portet-sur-Garonne. L'état général du chien est moyen, le propriétaire a observé de la dyspnée et des crises épileptiformes. Un examen parasitologique révèle la

présence d'une moyenne de 18 000 embryons par gramme de fécès.

Le premier traitement est effectué *per os* à la dose de 15 milligrammes par kilogramme de poids de Tétramisole et sera suivi de deux injections sous-cutanées à dix jours d'intervalle de 7,5 milligrammes par kilogramme.

A la suite de l'administration *per os*, on observe une forte salivation et une régurgitation du médicament dans les quinze minutes qui suivent. Un mois plus tard, l'animal chasse à nouveau sans aucun trouble. Le contrôle coproscopique sera effectué pendant un mois et demi :

J	1	14	16	18	23	25	27	32
N / 100	180	30	15	12	20	70	0	0

J	34	40	42	43	45	47	50	60
N / 100	5	3	5	3	0	0	0	0

Voie orale

Observation XI.

Le 12 mars 1969, un braque allemand de douze ans est présenté à la consultation par M. S..., demeurant à Bagatelle-Toulouse. A l'inspection, on note le mauvais

état général de l'animal, de la dyspnée, la palpation-percussion permet de reconnaître les signes caractéristiques de l'ascite, l'auscultation nous fait entendre un souffle systolique tricuspidien. L'électrocardiogramme se caractérise par une onde T symétrique qui traduit l'ischémie du myocarde. Dans les fèces, une moyenne de 4 300 embryons par gramme sont comptés.

Une seule dose de 15 milligrammes par kilogramme de poids de Tétramisole est administrée *per os* à l'animal, qui est alors atteint d'une crise de ptyalisme et de polypnée; en quinze minutes, la fréquence respiratoire est doublée. Le lendemain, le chien est fatigué et accuse une légère poussée thermique à 39,5 °C. Au cours des semaines suivantes, l'amélioration reste discrète.

Un traitement adjuvant à base de Digoxine et de Brinaldix permet de corriger les symptômes précédents. Le contrôle coproscopique ne pourra être assuré que pendant quinze jours :

J	1	2	3	4	8	11	16
N / 100	20	50	50	55	50	0	1

Observation XII.

Le 28 janvier 1969, un berger allemand de six mois est présenté à la clinique de parasitologie pour des lésions de staphylococcie cutanée, par M. A..., de Saint-Girons (Ariège). Un examen coproscopique de routine révèle l'existence de 4 000 embryons en moyenne par gramme de fèces.

L'administration orale de 15 milligrammes par kilogramme de poids de Tétramisole (solution du commerce à 3 pour cent), dilués dans du sérum physiologique à parties égales, s'accompagne d'un léger ptyalisme; les jours suivants, l'animal est abattu et bradycardique. Au bout d'une semaine, l'animal retrouve sa vivacité habituelle. Le contrôle effectué pendant un mois figure ci-dessous.

J	1	2	3	4	6
N / 100	50	30	50	0	5

J	7	9	14	17	30
N / 100	1	1	0	0	0

Observation XIII.

Le 5 novembre 1968, M. M..., de Lavelanet (Ariège), présente en médecine une chienne beagle de cinq ans, suspecte de piroplasmose. L'animal est maigre, essoufflé, paraplégique. La coproscopie dénombre une moyenne de 6 000 embryons par gramme de fèces.

Alors que l'animal est soigné en médecine pour sa piroplasmose, il reçoit, pour le compte de la parasitologie, deux fois 15 milligrammes par kilogramme de poids de Tétramisole par voie buccale, à quinze jours

d'intervalle. L'administration préalable de tonicardiaque et la dilution convenable du Tétramisole à 50 pour cent de la solution du commerce à 3 pour cent diminuent fortement le risque de vomissement. L'évolution de la maladie se trouvera confondue avec celle de la piroplasmose. Le rejet des embryons d'*A. vasorum* dans les fèces sera suivi pendant un mois et demi :

J	1	3	5	8	11	14	16	17
N / 100	50	90	80	90	55	30	110	20

J	18	22	24	26	29	31	35	40
N / 100	0	0	40	28	1	0	0	0

Observation XIV.

Le 12 novembre 1968, M. C..., de Saint-Gaudens (Haute-Garonne), présente à la consultation un chien braque allemand, âgé de trois ans, qui a vécu deux mois avec un chien atteint d'angiostrongylose (observation II). Un contrôle parasitaire révèle une moyenne de 4 500 embryons par gramme de matière fécale.

Le traitement est effectué de la même manière qu'à l'observation précédente. On note une salivation discrète, une légère polypnée passagère. L'animal, abattu dans les jours qui suivent, retrouve son habitus normal au bout d'une semaine.

L'expulsion des embryons étudiée pendant un mois est la suivante :

J	1	3	4	5	7	9	10	14	15
N / 100	35	45	47	50	55	13	0	1	2

J	16	17	19	22	23	24	25	28	30
N / 100	29	13	2	0	0	0	0	0	0

Observation XV.

Le 18 décembre 1968, un chien de chasse griffon nivernais est présenté pour une ascite en médecine par M. C..., demeurant à Rieumes (Haute-Garonne).

A l'inspection, l'animal présente une dyspnée continue; l'auscultation pulmonaire fait entendre quelques râles bronchiques; l'auscultation cardiaque révèle une arythmie sans bruit surajouté. Le tracé électrocardiographique se caractérise par une onde ischémique (onde T symétrique).

Une moyenne de 2 500 embryons par gramme de fèces permet de confirmer le diagnostic d'angiostrongylose. Une seule administration de Tétramisole par voie orale, selon la posologie classique de 15 milligrammes par kilogramme de poids, débarrasse l'animal de ses vers

en deux jours. Observations faites pendant un mois et demi :

J	1	7	12	13	17
N / 100	30	20	40	0	0

J	20	24	26	37	40
N / 100	0	0	0	0	0

Toutefois, l'électrocardiogramme reste peu modifié malgré un traitement adjuvant composé de tonicardiaques et de diurétiques. L'ascite, après une première ponction, récidive; l'affection semble trop avancée pour que l'on puisse y remédier.

ÉTUDE DES RÉSULTATS

Au cours des expérimentations précédentes, le Tétramisole a été utilisé par voie veineuse, sous-cutanée et orale. Quelle voie retenir ? A quelle dose ? Enfin, l'innocuité et l'efficacité de ce médicament sont-elles parfaites ?

1° Posologie. Mode d'administration Activité

• Voies veineuse et sous-cutanée à la posologie moyenne de 7,5 milligrammes par kilogramme de poids vif :

Animaux traités	*Animaux guéris*	*Animaux blanchis*
10	8	2

• Voie orale à la posologie de 15 milligrammes par kilogramme de poids :

Animaux traités	*Animaux guéris*	*Animaux blanchis*
5	4	1

Les voies parentérale et orale sont d'égale efficacité; le choix de la voie d'administration du Tétramisole sera donc déterminé uniquement par le facteur commodité; à ce titre, la voie sous-cutanée l'emporte sur toutes les autres.

On retiendra la posologie de 7,5 milligrammes par kilogramme de poids vif pour la voie parentérale et celle de 15 milligrammes par kilogramme pour la voie orale. Dans ce dernier cas, une dilution à 50 pour cent de la solution à 3 pour cent du commerce est indispensable pour éviter les vomissements.

Le traitement devra être renouvelé au moins deux fois à quinze jours d'intervalle; un quart d'heure avant chaque traitement, on procédera à l'injection d'un tonicardiaque.

Chez trois des quinze animaux d'expérience, la destruction complète des vers n'a pu être obtenue. Pourquoi ? Il semble que cela soit imputable non pas à une carence du pouvoir anthelminthique, mais à une difficulté pour le médicament d'atteindre, avec une totale efficacité, les parasites nidés et plus ou moins protégés au sein de lésions thrombosiques et scléreuses.

Quand la disparition des embryons dans les fèces a été obtenue pendant au moins une semaine après le traitement, il n'a jamais été observé de rechutes; si elles existent, elles sont dues à des réinfestations.

2° Tolérance

Tolérance locale

Les injections intraveineuses et sous-cutanées ne sont traduites par aucune manifestation locale. Par contre, l'administration orale s'accompagne très souvent de vomissements.

Tolérance générale

Elle est bonne, dans l'ensemble, à la posologie indiquée auparavant. L'abattement et l'essoufflement observés dans un délai de trois à huit jours après le traitement traduiraient une poussée congestive broncho-pulmonaire.

La pathogénie de ce phénomène semble être liée à l'action anthelminthique du Tétramisole, qui entraîne la destruction rapide et massive des vers. Cependant, ce choc, vraisemblablement allergique, ne dure jamais plus de huit jours et reste bénin, même lors des injections secondes.

3° Conditions d'efficacité

Elles sont étroitement liées à la rapidité d'intervention. Bien que l'on parvienne à débarrasser l'animal de ses parasites, si les lésions acquises sont trop importantes, l'évolution de la maladie ne sera que retardée, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce.

En zone d'endémie, l'emploi du Tétramisole à titre prophylactique serait à envisager; mais nous n'en avons jusqu'à ce jour aucune expérience.

CONCLUSION

L'introduction du Tétramisole comme anthelminthique dans l'espèce canine permet d'affirmer qu'il est sans danger administré à la dose de 7,5 milligrammes par kilogramme de poids vif, par voie parentérale, ainsi que *per os* à la dose de 15 milligrammes par kilogramme de poids vif.

Son action au laboratoire sur tous les stades évolutifs d'*A. vasorum* ne fait aucun doute.

Quant à son action curative dans le traitement de l'angiostrongylose canine elle est certaine, dans la mesure où ce traitement est entrepris dès les premières périodes de la maladie.

Un dérivé moins toxique du Tétramisole, le dérivé lévogyre, encore à l'étude, devrait parfaire l'action du racémique.

Vu :
Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire
rapporteur,
A. BRIZARD.

Vu :
Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire,
R. FLORIO.

Vu :
Le Président de la Thèse,
ROUX.

Vu :
Le Doyen,
LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 6 février 1970.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
C. CHALIN.

BIBLIOGRAPHIE

J. Cuille et E. Darraspen. — *Revue générale de Médecine vétérinaire*, 1930, 39, 625, 694, 753.

A. Brizard et Ph. Dorchies. — *Revue de Médecine vétérinaire des Écoles de Lyon et Toulouse*, 1968, 1090-1100.

J. Euzéby. — Maladies dues aux némathelminthes, t. I, 1961, 425-439.

J. Guilhon. — *Bulletin de l'Académie des Sciences*, 1960.

Serres. — *Journal des Vétérinaires du Midi*, 1854, 70.

P. Groulade et coll. — *Bulletin de la Société des Vétérinaires praticiens*, 1959, 43.

Guédot. — Exploration électrocardiographique dans la strongylose cardio-pulmonaire du chien. — Thèse doct. vét., 1953.

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE.

Introduction 9
Etiologie 11
Symptomatologie 13
Anatomie pathologique. Pathogénie 15
Diagnostic 16
Pronostic 18
Traitement 19

DEUXIÈME PARTIE.

Le Tétramisole 21
Expérimentation du Tétramisole 28
Etude des résultats 45

CONCLUSION 49

BIBLIOGRAPHIE 51

Imp. Toulousaine, Vve LION, 16, rue Lakanal, Toulouse
Dépôt légal 1e trim. 70 Aa. 571